

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
4. Januar 2001 (04.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/00175 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/20** **ROSENBERG, Jörg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, 67158 Ellerstadt (DE).**
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/05494**
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
15. Juni 2000 (15.06.2000)
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:  
199 29 361.9 25. Juni 1999 (25.06.1999) **DE**
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).**
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT; 67056 Ludwigshafen (DE).**
- (81) Bestimmungsstaaten (national): **CA, CN, JP, US.**
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): **europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).**
- Veröffentlicht:**  
— Mit internationalem Recherchenbericht.  
— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BERNDL, Gunther [DE/DE]; Am Dörfling 7, 67273 Herxheim (DE).**

(54) Title: **MECHANICALLY STABLE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS, CONTAINING LIQUID OR SEMI-SOLID SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES**

(54) Bezeichnung: **MECHANISCH STABILE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORMEN, ENTHALTEND FLÜSSIGE ODER HALBFESTE OBERFLÄCHENAKTIVE SUBSTANZEN**

(57) Abstract: The invention relates to preparations in the form of solid solutions of pharmaceutical active ingredients in an auxiliary agent matrix. The auxiliary agent matrix contains a homopolymer or copolymer of N-vinyl pyrrolidone as the polymer constituent and a surface-active surface which is liquid at 20 °C or has a drop point of between 20 °C and 50 °C.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Zubereitungen in Form fester Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in einer Hilfsstoffmatrix, wobei die Hilfsstoffmatrix als Polymeren Bestandteil ein Homo- oder Copolymer des N-Vinylpyrrolidons sowie eine oberflächenaktive Substanz, die bei 20 °C flüssig ist oder einen Tropfpunkt von 20 °C bis 50 °C aufweist, enthält.

WO 01/00175 A1

Mechanisch stabile pharmazeutische Darreichungsformen, enthaltend flüssige oder halbfeste oberflächenaktive Substanzen.

## 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Zubereitungen in Form fester Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in einer Hilfsstoffmatrix, wobei die Hilfsstoffmatrix als polymeren Bestandteil ein  
10 Homo- oder Copolymer des N-Vinylpyrrolidons enthält, sowie 2 bis 40 Gew.-% einer oberflächenaktiven Substanz mit einem HLB-Wert von 2 bis 18, welche bei 20°C flüssig ist, oder einen Tropfpunkt im Bereich von 20 bis 50°C aufweist. Weiterhin wurde ein Verfahren zur Herstellung solcher Formen gefunden.

15 Die Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen nach dem Schmelzextrusionsverfahren ist an sich bekannt. So ermöglicht das beispielsweise in der EP-A 240 904 oder der EP-A 240 906 beschriebene Verfahren durch gezielte Auswahl bzw. definierte  
20 Abmischungen der eingesetzten Hilfsstoffe eine gezielte Steuerung der Eigenschaften der herzustellenden Formulierungen.

Durch Auswahl geeigneter Matrixpolymere lassen sich zum Beispiel Zubereitungen herstellen, die den Wirkstoff über einen längeren  
25 Zeitraum kontinuierlich freisetzen. Andererseits kann es erwünscht sein, z.B. bei Schmerzmitteln eine rasche Auflösung mit schneller Freisetzung des Wirkstoffs zu erzielen. Sowohl für die Herstellung von schnell freisetzenden wie auch von langsam freisetzenden Zubereitungsformen hat sich das Schmelzextrusions-  
30 verfahren als geeignet erwiesen.

Eine Grundvoraussetzung ist allerdings ein ausreichendes Auflösungsvermögens des Wirkstoffs im wässrigen Milieu des Verdauungstrakts. Die Resorption des Wirkstoffs ist nur dann möglich, wenn  
35 dieser gelöst vorliegt, da nur gelöste Wirkstoffe die Darmwand passieren können. Im Falle schwerlöslicher Wirkstoffe kann dies zu ungenügender Resorption und damit verbundener niedriger Bioverfügbarkeit führen.

40 Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Bioverfügbarkeit schwerlöslicher Wirkstoffe zu verbessern (vgl. R. Voigt; "Pharmazeutische Technologie", Verlag Ullstein Mosby, 7. Auflage, 1993, Seiten 80-85). Insbesondere die Herstellung von Coevaporaten oder sogenannten festen Dispersionen, in denen der Wirkstoff mole-  
45 kulardispers in einer Hilfsstoffmatrix verteilt vorliegt, hat sich häufig als vorteilhaft für die Erhöhung der Bioverfügbarkeit

erwiesen. Bei der Auflösung der Arzneiform im Körper kann der Wirkstoff aus solchen festen Dispersionen direkt und ohne Aufbringen von Solvatationsenergie molekular freigesetzt werden.

- 5 Einen positiven Einfluß auf die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs hat die Anwendung von festen Dispersionen aber nur, wenn der Wirkstoff auch schnell resorbierbar ist. Ist der Resorptionsvorgang aber langsam, kommt es zu einer Rekristallisation des schwerlöslichen Wirkstoffs im wäßrigen Milieu des Darmlumens,
- 10 da bei der Auflösung der Arzneiform eine übersättigte Wirkstofflösung entstehen kann. Aus diesem Grund sind auch mit festen Dispersionen häufig nur unbefriedigende Bioverfügbarkeiten zu erzielen.
- 15 Oft scheitert die ausreichende Resorption des Wirkstoffs auch daran, daß der Wirkstoff zu langsam aus der Tablette freigesetzt wird. Die Resorption in die Blutzirkulation findet für den überwiegenden Teil aller Wirkstoffe in den oberen Dünndarmabschnitten statt, d.h. relativ kurz nach Passage des Magens.
- 20 Wirkstoffe, die in diesem Bereich des Dünndarms noch nicht ausreichend solubilisiert wurden, können nur noch begrenzt resorbiert werden.

Zur Erzielung optimaler Resorptionsraten ist es daher entscheidend, insbesondere bei schwerlöslichen, leicht kristallisierenden Wirkstoffen eine schnelle und genügend lang andauernde Solubilisierung im wäßrigen Milieu des Verdauungstrakts zu erreichen, ohne daß dabei eine Rekristallisation eintritt.

- 30 Hierzu bietet sich der Zusatz oberflächenaktiver Substanzen an. Die Zugabe von oberflächenaktiven Substanzen zu Formulierungen schwerlöslicher Wirkstoffe ist an sich allgemein bekannt.

Aus der US-A 5,834,472 ist beispielsweise bekannt, daß durch

35 Mitverwendung einer nichtionischen oberflächenaktiven Substanz die Bioverfügbarkeit eines Antimykotikums verbessert werden kann.

- Da die meisten der oberflächenaktiven Substanzen bei Raumtemperatur aber flüssig oder halbfest sind, werden daher bisher
- 40 meist flüssig-ölige oder halbfeste Zubereitungen hergestellt, die dann in Hart- oder Weichgelatine-Kapseln abgefüllt werden. Jedoch treten bei Weichgelatine-Kapseln häufig Wechselwirkungen zwischen Hilfsstoffen und der Gelatinehülle der Kapsel auf, die zum vorzeitigen Auslaufen der Kapsel führen.

Auch der Einsatz der oberflächenaktiven Substanzen in Tabletten-Formulierungen ist nicht ohne weiteres möglich, da die flüssigen oder halbfesten oberflächenaktiven Substanzen die Verpreßbarkeit beim konventionellen Tablettierprozeß verhindern, insbesondere  
5 dann, wenn zur Solubilisierung des Wirkstoffs größere Mengen an oberflächenaktiven Substanzen benötigt werden.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, mechanisch stabile feste Zubereitungsformen für die perorale  
10 Anwendung zu finden, die insbesondere bei schwerlöslichen Wirkstoffen zu einer schnellen und trotzdem langanhaltenden Solubilisierung nach deren Liberation aus der Arzneiform dienen können.

Demgemäß wurden die eingangs definierten pharmazeutischen  
15 Zubereitungsformen und ein Verfahren zu deren Herstellung gefunden.

Eine feste Lösung liegt dann vor, wenn der Wirkstoff im wesentlichen molekulardispers in der Polymermatrix verteilt ist  
20 (J. Pharm. Sci. 60, 1281-1302, 1971).

Als Wirkstoffe können prinzipiell alle pharmazeutischen Substanzen für den Human- wie den Veterinärbereich sowie Wirkstoffe, die in der Nahrungsmittelergänzung Anwendung finden,  
25 eingesetzt werden.

Als geeignete Wirkstoffe kommen vor allem Antidiabetika, Antiasthmatica, Hormone, insbesondere Steroidhormone, Immunsuppressiva, Protease-Inhibitoren, Reverse-Transkriptase-  
30 Inhibitoren, Cytostatica oder Antimykotika in Betracht, weiterhin auch ZNS-aktive Wirkstoffe oder Dihydropyrimidinderivate.

Insbesondere lassen sich erfindungsgemäß schwerlösliche oder schwer bioverfügbare Wirkstoffe formulieren. Schwerlöslich  
35 bedeutet, daß die Löslichkeit in Wasser bei 25°C unter 1 mg/ml liegt. Solche Wirkstoffe werden gemäß USP XXII, Seite 8, auch als kaum löslich oder praktisch unlöslich bezeichnet. Schwerlösliche Wirkstoffe sind beispielsweise Esupron, Nifedipin, Nimodipin, Ciclosporin oder Taxol.

40

Als oberflächenaktive Substanzen kommen vorzugsweise niedermolekulare Substanzen in Betracht, die bei 20°C flüssig sind oder einen Tropfpunkt im Bereich von über 20°C bis 50°C aufweisen, bevorzugt von bis zu 40°C. Bevorzugt werden Substanzen mit einem  
45 HLB-Wert von 7 bis 18, besonders bevorzugt 10 bis 15.

Geeignete oberflächenaktive Substanzen sind beispielsweise gesättigte und ungesättigte polyglykolisierte Glyceride, halb-synthetische Glyceride, Fettsäureester oder Ether von Fettalkoholen, sofern sie die oben angegebenen Eigenschaften auf-  
5 weisen.

Insbesondere eignen sich die entsprechenden Sorbitanfettsäureester oder ethoxilierte Sorbitanfettsäureester wie beispielsweise Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat,  
10 Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat,  
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat,  
Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat,  
Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat,  
Polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat,  
15 Polyoxyethylen(4)sorbitanmonostearat,  
Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat oder  
Polyoxyethylen(4)sorbitanmonooleat.  
Weiterhin eignen sich Macrogol-6-Cetylstearylether oder  
Macrogol-25-Cetylstearylether.

20 Besonders bevorzugt sind Polyoxyethylenglycerolricinoleat-35,  
Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat-40, PEG-660-12-Hydroxystearinsäure (Polyglykolester der 12-Hydroxystearinsäure (70 mol-%) mit 30 mol-% Ethylenglykol). Ganz besonders bevorzugt  
25 ist davon Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat-40 (Cremophor® RH40, BASF).

Die oberflächenaktiven Substanzen sind in den Zubereitungen in Mengen von mindestens 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht  
30 der Zubereitung, und bis zu 40 Gew.-% enthalten, bevorzugt 5 bis 25 Gew.-% und besonders bevorzugt 10 bis 25 Gew.-%.

Weiterhin enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen noch mindestens einen thermoplastisch verarbeitbaren polymeren Matrix-  
35 Hilfsstoff. Als polymerer Matrixhilfsstoff werden erfindungsgemäß wasserlösliche Homo- und Copolymere des N-Vinylpyrrolidons wie Polyvinylpyrrolidon mit K-Werten nach Fikentscher von 12 bis 100, insbesondere K 17 bis K 30, oder Copolymere mit Carbonsäurevinylestern wie Vinylacetat oder Vinylpropionat, besonders  
40 bevorzugt Copovidone (VP/VAc-60/40), ein Copolymer aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat eingesetzt.

Zusätzlich können die Zubereitungen noch bis zu 10 Gew.-% an Hydroxyalkyl-alkylcellulosen, die in Wasser quellen, enthalten,  
45 beispielsweise Hydroxypropyl-methylcellulose (HPMC), bevorzugt solche mit Methoxy-Substitutionsgraden im Bereich von 22 % und Hydroxypropoxy-Substitutionsgraden im Bereich von 8 %, besonders

bevorzugt HPMC-Typen mit Viskositäten von 4000 mPas, 15000 mPas oder 100000 mPas, gemessen bei 20°C in 2 gew.-%iger wäßriger Lösung. Geeignet sind auch HPMC-typen mit Methoxy-Substitutionsgraden im Bereich von 28 bis 29 % und Hydroxypropoxy-Substitutionsgraden im Bereich von 5 bis 8,5 %.

Die Mengen an polymerem Matrixhilfsstoff richten sich nach der Menge an eingesetztem Wirkstoff und oberflächenaktiver Substanz.

10 Weiterhin können die Zubereitungen noch übliche pharmazeutische Hilfsstoffe wie Aromen, Antioxidantien, Kieselsäuren, Trennmittel oder Farbstoffe in den hierfür üblichen Mengen enthalten.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß Zubereitungen, enthaltend 15 bis 65 Gew.-% Copovidone, 5 bis 25 Gew.-% Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat, 0 bis 10 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose und 5 bis 65 Gew.-% Wirkstoff.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt über ein Schmelzeverfahren. Bevorzugt wird das Verfahren ohne Zugabe von Lösungsmitteln durchgeführt.

Das Schmelzeverfahren wird in einem Kneter oder einem Schneckenextruder durchgeführt. Geeignete Kneter sind beispielsweise Kneter der Firmen Haake oder Farrell.

Bevorzugt erfolgt die Herstellung der Schmelze in einem Schneckenextruder, besonders bevorzugt einem Doppelschneckenextruder mit und ohne Knetscheiben oder ähnlichen Mischelementen. Besonders bevorzugt sind gleichsinnig drehende Doppelschneckenextruder.

In Abhängigkeit von der Zusammensetzung erfolgt die Verarbeitung im allgemeinen bei Temperaturen von 40°C bis 260°C, bevorzugt 50 bis 200°C.

Die Einsatzstoffe können dem Extruder oder Kneter einzeln oder als Vormischung zugeführt werden. Die Zugabe erfolgt bevorzugt in Form von pulverförmigen oder granulierten Vormischungen. So kann die flüssige oder ölige oberflächenaktive Substanz zuvor mit einem anderen Einsatzstoff zu einem rieselfähigen Granulat vermengt werden. Eine Zugabe der oberflächenaktiven Substanz in flüssiger Form, beispielsweise über Flüssigkeitspumpen, die bei halbfesten Substanzen vorzugsweise beheizt werden, ist ebenfalls möglich.

Man kann auch zunächst den Wirkstoff in der oberflächenaktiven Substanz lösen und diese Mischung dann mit dem Polymer granulieren. Dabei muß der Wirkstoff selbst nicht schmelzen.

- 5 Bei temperaturempfindlichen Wirkstoffen kann es sich auch empfehlen, zunächst die anderen Einsatzstoffe aufzuschmelzen und dann erst den Wirkstoff zuzugeben.

- Die Einsatzstoffe werden demgemäß gemeinsam zu einer Schmelze  
10 verarbeitet, welche durch Eintragen mechanischer Energie, insbesondere in Form von Scherkräften, zu einer homogenen Masse verarbeitet wird.

- Die homogene Schmelze wird anschließend durch eine Düse oder eine  
15 Lochplatte extrudiert und der Formgebung unterworfen. Dies kann durch Abschlag des strangförmig austretenden Extrudats mit den üblichen Abschlagstechniken erfolgen, beispielsweise mit Hilfe rotierender Messer oder durch Druckluftabschlag, wobei Pellets oder Granulate entstehen. Weiterhin kann die Formgebung wie in  
20 der EP-A 240 906 beschrieben erfolgen, indem das strangförmig austretende Extrudat zwischen zwei gegenläufig rotierende Kalandrierwalzen geführt und direkt zu Tabletten ausgeformt wird. Ebenso kann die Schmelze über den offenen Extruderkopf ausgefahren werden und nach Erstarren gegebenenfalls noch gemahlen  
25 werden oder durch geeignete Granuliergeräte wie Walzenstühle oder Kompaktiereinheiten weiterverarbeitet werden.

- Granulate oder Pellets können dann in konventionellen Tablettenpressen zu Tabletten verarbeitet werden. Es ist auch möglich,  
30 die durch Kalandrierung zunächst bereits in Form von mechanisch stabile Tabletten erhaltenen Zubereitungen einem Mahlvorgang zu unterwerfen und dann auf konventionelle Weise zu Tabletten zu verpressen. Gewünschtenfalls können die Tabletten dann mit einem üblichen Überzug versehen werden.

- 35 Überraschenderweise lassen sich erfindungsgemäß Tabletten erhalten, die auch bei hohen Anteilen an flüssigen oder halbfesten oberflächenaktiven Substanzen eine gute mechanische Stabilität aufweisen und nicht zur Klebrigkeit oder zum Erweichen  
40 neigen. Auf eine Abfüllung in Kapseln kann aufgrund der guten Formstabilität der Zubereitungen erfindungsgemäß verzichtet werden.

- Die resultierenden Arzneiformen enthalten den Wirkstoff in Form  
45 fester Lösungen, in denen der Wirkstoff molekulardispers verteilt vorliegt. Die erfindungsgemäßen Arzneiformen ermöglichen es, auch schwerlösliche Wirkstoffe ausreichend zu solubilisieren



bzw. in wäßrigem Medium stabil in der Hilfsstoffmatrix zu dispergieren.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen bilden nach Auflösen in  
5 wäßrigem Medium, insbesondere bei einem pH-Wert von 1, für mindestens eine Stunde ein stabiles Solubilisat oder eine stabile Dispersion, in der der Wirkstoff bevorzugt nicht-kristallin vorliegt. Die Zubereitungen weisen infolge ihrer besseren Löslichkeit gegenüber herkömmlichen Formulierungen eine ver-  
10 besserte Bioverfügbarkeit auf.

#### Beispiel 1

Eine Pulvermischung aus Nimodipin und Copovidon wurde in einem  
15 Diosna-Mischer vorgelegt und mit Polyoxyethylentrihydroxystearat-40 versetzt. Die so erhaltene Mischung, die aus 12 Gew.-% Nimodipin, 78 Gew.-% Copovidon und 10 Gew.-% Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat-40 bestand, wurde über eine Dosierwaage in einen Doppelschneckenextruder des Typs ZKS-30 (Firma Werner &  
20 Pfeleiderer) mit beheizbaren Schüssen eingebracht.

Temperaturprofil des Extruders: Schuß 1: 62°C / Schuß 2: 104°C /  
Schuß 3: 122°C / Schuß 4: 121°C / Schuß 5: 125°C / Düse: 126°C

25 Im vorletzten Schuß wurde ein Vakuum von 200 mbar angelegt. Der aus der Düse austretende Strang wurde zwischen zwei gegenläufige, mit linsenförmigen Vertiefungen versehenen Kalandervalzen geführt und zu linsenförmigen Tabletten mit einem Gewicht von 250 mg kalandriert.

30

35

40

45

## Patentansprüche

1. Zubereitungen in Form fester Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in einer Hilfsstoffmatrix, wobei die Hilfsstoffmatrix als polymeren Bestandteil ein Homo- oder Copolymer des N-Vinylpyrrolidons sowie eine oberflächenaktive Substanz, die bei 20°C flüssig ist oder einen Tropfpunkt von 20°C bis 50°C aufweist, enthält.
2. Zubereitungen nach Anspruch 1, enthaltend mindestens einen Wirkstoff, welcher in Wasser bei 25°C eine Löslichkeit von weniger als 1 mg/ml aufweist.
3. Zubereitungen nach Anspruch 1, enthaltend als polymeren Bestandteil ein Copolymer aus N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat.
4. Zubereitungen nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend als oberflächenaktive Substanz einen Polyoxyethylenfettsäureester.
5. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend als oberflächenaktive Substanz Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat-40.
6. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend 15 bis 65 Gew.-% eines Homo- oder Copolymers des N-Vinylpyrrolidons.
7. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend 2 bis 40 Gew.-% der oberflächenaktiven Substanz.
8. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend 5 bis 25 Gew.-% der oberflächenaktiven Substanz.
9. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, erhältlich durch homogene Vermischung der Komponenten in der Schmelze.
10. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, enthaltend ein Copolymer aus N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat als polymeren Bestandteil und Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat-40 als oberflächenaktive Substanz.

11. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Darreichungs-  
formen von festen Lösungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9  
mit Hilfe eines Schmelzeverfahrens, dadurch gekennzeichnet,  
daß man mindestens einen Wirkstoff mit den Komponenten der  
5 Hilfsstoffmatrix in der Schmelze homogen vermischt und die  
Mischung extrudiert und der Formgebung unterwirft.

10

15

20

25

30

35

40

45

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/05494

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, L	<p>WO 00 57855 A (BREITENBACH JOERG ; BASF AG (DE); SACK HEINRICH (DE); SANNER AXEL ( )                      5 October 2000 (2000-10-05)                      Weil das Dokument die                      Ersthinterlegungseigenschaft der                      Prioritätsanmeldung in Frage stellt.                      page 1, line 6-15                      page 1, line 33 - page 2, line 4                      page 2, line 30 - line 33                      page 2, line 38 - page 3, line 7                      page 3, line 29 - page 4, line 39                      page 5, line 23 - line 29                      page 5, line 41 - page 6, line 15                      page 7, line 1 - line 6; claims; examples                      1,2</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 November 2000

Date of mailing of the international search report

09/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 eponl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No

PCT/EP 00/05494

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, L	WO 00 57854 A (BREITENBACH JOERG ; BASF AG (DE); LIEPOLD BERND (DE); BERNDL GUNTHER) 5 October 2000 (2000-10-05) Weil das Dokument die Ersthinterlegungseigenschaft der Prioritätsanmeldung in Frage stellt. page 1, line 14 - line 26 page 1, line 41 - page 3, line 26 page 4, line 5 - line 11 page 4, line 35 - line 41 page 5, line 1-5; claims; examples 2,3 ---	1,3-10
X	DE 197 53 298 A (BASF AG) 2 June 1999 (1999-06-02) page 2, line 3 - line 7 page 2, line 26 - line 27 page 3, line 58 - line 61 page 3, last line - page 4, line 2 page 4, line 38 - line 42 page 5, line 25 - line 30; claims 1,2,8-10 ---	1,4-6,9, 11
X	WO 93 11749 A (WARNER LAMBERT CO) 24 June 1993 (1993-06-24) page 2, line 29 - page 3, line 2 page 4, line 25 - page 5, line 13 page 6, line 6 - line 8 page 6, line 19 - line 22 page 7, line 14 - line 34; claims 1-5,9,10,13-17; examples 1,2 ---	1,2,6,7, 9,11
X	WO 96 22103 A (CHEIL FOODS & CHEM ; HWANG SUNG JOO (KR); PARK SUN HEE (KR); JEONG) 25 July 1996 (1996-07-25) page 1, line 28 - line 30 page 4, line 4 - line 10 page 4, line 16 - page 5, line 5 page 6, line 13 - page 7, line 2 page 7, line 16 - line 21; examples 1-6,8-11 page 14, last line - page 15, line 20; claims 1,2 ---	1,2,4, 6-8
X	US 5 776 495 A (DUCLOS ROSELYNE ET AL) 7 July 1998 (1998-07-07) column 2, line 6 - line 10 column 2, line 18 - line 32 column 2, line 55 - column 3, line 6 column 3, line 27 - line 37 column 7, line 61 - last line; tables I-III column 13, line 25 - line 61; table XII column 16, line 50 - column 17, line 25; table XV column 18, line 51 - line 65; claims 1,8-12 -----	1,2,4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05494

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0057855 A	05-10-2000	DE 19913606 A	28-09-2000
WO 0057854 A	05-10-2000	DE 19913692 A	28-09-2000
DE 19753298 A	02-06-1999	WO 9927916 A	10-06-1999
		EP 1035841 A	20-09-2000
WO 9311749 A	24-06-1993	AT 157864 T	15-09-1997
		AU 3142693 A	19-07-1993
		DE 69222182 D	16-10-1997
		DE 69222182 T	26-02-1998
		DK 617612 T	14-04-1998
		EP 0617612 A	05-10-1994
		ES 2109377 T	16-01-1998
		GR 3025501 T	27-02-1998
		IL 104179 A	20-11-1997
		JP 7504162 T	11-05-1995
		MX 9207390 A	01-06-1993
		NZ 245483 A	21-12-1995
		PT 101132 A, B	31-03-1994
		SG 43179 A	17-10-1997
		ZA 9209789 A	23-06-1993
WO 9622103 A	25-07-1996	KR 239799 B	01-02-2000
		AU 4400996 A	07-08-1996
US 5776495 A	07-07-1998	WO 9704749 A	13-02-1997
		FR 2722984 A	02-02-1996
		AU 3082995 A	26-02-1997
		EP 0761208 A	12-03-1997
		FI 962978 A	20-01-1997
		JP 10505574 T	02-06-1998

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**

IPK 7 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E, L	<p>WO 00 57855 A (BREITENBACH JOERG ; BASF AG (DE); SACK HEINRICH (DE); SANNER AXEL ( )  5. Oktober 2000 (2000-10-05)  Weil das Dokument die  Ersthinterlegungseigenschaft der  Prioritätsanmeldung in Frage stellt.  Seite 1, Zeile 6-15  Seite 1, Zeile 33 - Seite 2, Zeile 4  Seite 2, Zeile 30 - Zeile 33  Seite 2, Zeile 38 - Seite 3, Zeile 7  Seite 3, Zeile 29 - Seite 4, Zeile 39  Seite 5, Zeile 23 - Zeile 29  Seite 5, Zeile 41 - Seite 6, Zeile 15  Seite 7, Zeile 1 - Zeile 6; Ansprüche;  Beispiele 1,2</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. November 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Marttin, E

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E,L	<p>WO 00 57854 A (BREITENBACH JOERG ;BASF AG (DE); LIEPOLD BERND (DE); BERNDL GUNTHER)  5. Oktober 2000 (2000-10-05)  Weil das Dokument die  Ersthinterlegungseigenschaft der  Prioritätsanmeldung in Frage stellt.  Seite 1, Zeile 14 - Zeile 26  Seite 1, Zeile 41 -Seite 3, Zeile 26  Seite 4, Zeile 5 - Zeile 11  Seite 4, Zeile 35 - Zeile 41  Seite 5, Zeile 1-5; Ansprüche; Beispiele  2,3</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,3-10
X	<p>DE 197 53 298 A (BASF AG)  2. Juni 1999 (1999-06-02)  Seite 2, Zeile 3 - Zeile 7  Seite 2, Zeile 26 - Zeile 27  Seite 3, Zeile 58 - Zeile 61  Seite 3, letzte Zeile -Seite 4, Zeile 2  Seite 4, Zeile 38 - Zeile 42  Seite 5, Zeile 25 - Zeile 30; Ansprüche  1,2,8-10</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,4-6,9, 11
X	<p>WO 93 11749 A (WARNER LAMBERT CO)  24. Juni 1993 (1993-06-24)  Seite 2, Zeile 29 -Seite 3, Zeile 2  Seite 4, Zeile 25 -Seite 5, Zeile 13  Seite 6, Zeile 6 - Zeile 8  Seite 6, Zeile 19 - Zeile 22  Seite 7, Zeile 14 - Zeile 34; Ansprüche  1-5,9,10,13-17; Beispiele 1,2</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,2,6,7, 9,11
X	<p>WO 96 22103 A (CHEIL FOODS &amp; CHEM ;HWANG  SUNG JOO (KR); PARK SUN HEE (KR); JEONG)  25. Juli 1996 (1996-07-25)  Seite 1, Zeile 28 - Zeile 30  Seite 4, Zeile 4 - Zeile 10  Seite 4, Zeile 16 -Seite 5, Zeile 5  Seite 6, Zeile 13 -Seite 7, Zeile 2  Seite 7, Zeile 16 - Zeile 21; Beispiele  1-6,8-11  Seite 14, letzte Zeile -Seite 15, Zeile  20; Ansprüche 1,2</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1,2,4, 6-8



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 776 495 A (DUCLOS ROSELYNE ET AL) 7. Juli 1998 (1998-07-07) Spalte 2, Zeile 6 - Zeile 10 Spalte 2, Zeile 18 - Zeile 32 Spalte 2, Zeile 55 - Spalte 3, Zeile 6 Spalte 3, Zeile 27 - Zeile 37 Spalte 7, Zeile 61 - letzte Zeile; Tabellen I-III Spalte 13, Zeile 25 - Zeile 61; Tabelle XII Spalte 16, Zeile 50 - Spalte 17, Zeile 25; Tabelle XV Spalte 18, Zeile 51 - Zeile 65; Ansprüche 1,8-12 -----	1,2,4

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05494

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0057855	A	05-10-2000	DE	19913606 A	28-09-2000
WO 0057854	A	05-10-2000	DE	19913692 A	28-09-2000
DE 19753298	A	02-06-1999	WO	9927916 A	10-06-1999
			EP	1035841 A	20-09-2000
WO 9311749	A	24-06-1993	AT	157864 T	15-09-1997
			AU	3142693 A	19-07-1993
			DE	69222182 D	16-10-1997
			DE	69222182 T	26-02-1998
			DK	617612 T	14-04-1998
			EP	0617612 A	05-10-1994
			ES	2109377 T	16-01-1998
			GR	3025501 T	27-02-1998
			IL	104179 A	20-11-1997
			JP	7504162 T	11-05-1995
			MX	9207390 A	01-06-1993
			NZ	245483 A	21-12-1995
			PT	101132 A, B	31-03-1994
			SG	43179 A	17-10-1997
			ZA	9209789 A	23-06-1993
WO 9622103	A	25-07-1996	KR	239799 B	01-02-2000
			AU	4400996 A	07-08-1996
US 5776495	A	07-07-1998	WO	9704749 A	13-02-1997
			FR	2722984 A	02-02-1996
			AU	3082995 A	26-02-1997
			EP	0761208 A	12-03-1997
			FI	962978 A	20-01-1997
			JP	10505574 T	02-06-1998